

Wkład Instytutu Reumatologii w rozwój badań nad toczeniem rumieniowatym układowym w latach 1963–2002

Contribution of Warsaw Institute of Rheumatology in development of research studies on systemic lupus erythematosus, conducted in years 1963-2002

Mateusz Wątroba¹, Anna Jędryka-Góral², Stanisław Luft³, Sławomir Maśliński³

¹Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Akademii Medycznej w Warszawie, kierownik prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

²Zakład Ergonomii Centralnego Instytutu Ochrony Pracy w Warszawie – Państwowy Instytut Badawczy, kierownik dr med. Maria Konarska, dyrektor Instytutu dr med. Danuta Koradecka

³Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, dyrektor prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, historia badań, Instytut Reumatologii w Warszawie.

Key words: systemic lupus erythematosus, history of research studies, Institute of Rheumatology in Warsaw.

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy jest zapalną chorobą tkanki łącznej o wielu czynnikach etiologicznych, spośród których najlepiej udowodnionym jest dysfunkcja regulacji odpowiedzi immunologicznej ustroju. Jej skutkiem jest autoimmunizacja i wtórny stan zapalny w obrębie wielu tkanek i narządów. Niniejszy artykuł poświęcony jest wkładowi Instytutu Reumatologii im. Eleonory Reicher w Warszawie w rozwój badań nad tą chorobą w latach 1963–2002. Celem pracy jest próba dokonania oceny tego wkładu.

Summary

Systemic lupus erythematosus is an inflammatory connective tissue disease. Although many ethiological factors are taken into consideration, the best confirmed one is deregulation of immunological response, which results in an autoimmune response and secondary inflammation within many tissues and organs. A subject of this paper is a contribution that was brought by Eleonora Reicher's Institute of Rheumatology in Warsaw to the development of research studies on this disease, in years 1963–2002. This work attempts to evaluate this contribution.

Wprowadzenie

Pierwsze pytanie, jakie mogłoby nasunąć się czytelnikowi, to *dlaczego pracę poświęcono właśnie toczeniowi rumieniowatemu układowemu?* Nie jest to przecież najczęściej występująca, choć być może jedna z najcięższych przebiegających spośród chorób wchodzących w zakres zainteresowań reumatologii. Jednak to właśnie TRU, dzięki rozwojowi histopatologii, biologii molekularnej oraz immunologii i immunogenetyki w XX w., zmienił *przynależność nozologiczną* i, początkowo będąc domeną dermatologów, stopniowo stał się przedmiotem zain-

teresowania nauki o chorobach wewnętrznych, a później reumatologii. Naukę o chorobach wewnętrznych można uznać za królową nauk klinicznych, natomiast immunologię i immunogenetykę – za królowe nauk biologicznych przełomu XX i XXI w. Toczeń rumieniowaty układowy, jako modelowa choroba autoimmunologiczna, jest punktem, w którym te 3 dziedziny się spotykają.

W tym miejscu warto przyjrzeć się epoce, w której tworzono Instytut Reumatologii, z punktu widzenia rozwoju badań nad TRU. W tych czasach TRU był powszechnie uważany przez lekarzy za nieuleczalną, ciężką choro-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Mateusz Wątroba, Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej, Akademia Medyczna, ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-325 Warszawa

Praca wpłynęła: 2.02.2005 r.

bę o zdecydowanie złym rokowaniu. Głównymi chorobami, do leczenia których powołano Instytut, były gorączka reumatyczna i reumatoidalne zapalenie stawów. Choroby te, w latach 30., 40. i 50. XX w. znacznie częstsze niż TRU, były przyczyną wielu powikłań powodujących ślepotę i kalectwo. Tych właśnie chorób dotyczą w głównym stopniu publikacje naukowe pracowników Instytutu z pierwszych lat jego istnienia (1951–1962).

Doniesienia napływające z literatury światowej mówiły o pewnych sukcesach w leczeniu TRU, początkowo lekami przeciwwimniczymi, a następnie naturalnym kortyzolem w dawkach suprafizjologicznych. Kolejnym krokiem było wprowadzenie do leczenia pochodnych kortyzonu działających przeciwapalnie dużo silniej niż hormon macierzysty, a także wynalezienie i zastosowanie cytostatyków, czyli leków hamujących proces mitozy. Początkowo cytostatyki próbowano stosować przede wszystkim w leczeniu nowotworów, jednak gdy okazało się, że do powstania autoimmunizacji niezbędna jest proliferacja określonych klonów limfocytów, zaczęto stosować cytostatyki również w chorobach, w których podejrzewano etiologię autoimmunizacyjną. W tym czasie powołano w Instytucie Oddział Kolagenoz przy Klinice Chorób Narządu Ruchu (później Klinikę Chorób Tkanki Łącznej), przeznaczony specjalnie dla dorosłych chorych na zapalne układowe choroby tkanki łącznej. Dzieci i młodzież chorujących na te choroby leczono w IR, w Klinice Reumatologii Wieku Rozwojowego. Od czasu gwałtownego rozwoju immunologii i genetyki na przełomie lat 50. i 60. XX w. w Instytucie Reumatologii stale prowadzono badania nad TRU.

Materiał i metody

W niniejszej pracy za źródła wiodące posłużyły oryginalne prace naukowe pracowników Instytutu Reumatologii w Warszawie, coroczne sprawozdania z działalności Instytutu, a także materiały zebrane w trakcie bezpośrednich rozmów z pracownikami Instytutu, którzy prowadzili i/lub nadal prowadzą badania nad toczeniem rumieniowatym układowym. Jako źródła pomocnicze wykorzystano rozdziały w podręcznikach reumatologii i historii medycyny odnoszące się do badań nad toczeniem rumieniowatym [3, 7, 11, 20, 21, 23, 29, 32].

Po zapoznaniu się z zagadnieniami merytorycznymi dotyczącymi TRU dokonano przeglądu corocznych sprawozdań z działalności naukowej Instytutu Reumatologii w Warszawie z lat 1963–2002. W sprawozdaniach tych wyodrębniono 568 prac dotyczących TRU, a następnie podjęto próbę ich kategoryzacji. Studium literaturowe prac publikowanych przez pracowników IR opracowano w porządku chronologicznym, w postaci tabeli stanowiącej załącznik do oryginalnej pracy doktorskiej. Czytelnik zainteresowany dokładną lekturą opracowania może się

gnąć do tego załącznika [27]. Wszystkie prace podzielono na 14 kategorii tematycznych (wg podejmowanych zagadnień, stanowiących jednocześnie podstawę grupowania wyników niniejszej pracy) i 8 kategorii formalnych (wg rodzaju pracy: oryginalne, przeglądowe, podręczniki i monografie, prace kazuistyczne, doniesienia zjazdowe, referaty, rozprawy doktorskie, a także rozprawy habilitacyjne) oraz na 6 programów krajowych i międzynarodowych.

Wyniki – podsumowanie dorobku IR w zakresie badań nad TRU według 14 kategorii tematycznych na tle postępu badań prowadzonych na świecie

Klasyfikacja i mianownictwo chorób reumatycznych

Źródłostów terminu *reumatyczny* pochodzi od Galena, hotującego obowiązującej wówczas teorii patologii humoralnej. Starogrecki termin *rheuma* oznacza ciecż, sptyw i stąd pojęcie czegoś płynnego, sptywającego – wg Galena – z mózgu do reszty ustroju, powodującego m.in. bóle i obrzęki stawów. W późniejszych czasach lekarze ze szkoły medycznej w Salerno wprowadzili termin *rheumatismus*, którym określali wszystkie przewlekłe choroby idące w parze z dolegliwościami bólowymi ze strony narządu ruchu i z gorączką [8]. Autorzy klasycznych podręczników poświęconych toczniowi rumieniowatemu układowemu (Dubois [11] i Lahita [20]) przyznają, że w pierwszej fazie choroby dominującymi, a niekiedy jedynymi objawami, oprócz objawów skórnych, są właśnie bóle stawów i gorączka. Po odkryciu Kaposiego [18], że toczeń rumieniowaty nie ogranicza się wyłącznie do skóry, choroba ta została zaliczona w poczet chorób wewnętrznych, a następnie, wraz z wyodrębnieniem się reumatologii jako odrębnej specjalizacji, weszła w zakres jej zainteresowań.

W Instytucie Reumatologii zagadnieniu klasyfikacji i mianownictwa chorób reumatycznych poświęcono jedną pracę, opublikowaną w 1963 r., prezentującą obowiązujące wówczas wytyczne klasyfikacyjne ustalone na Zjeździe Reumatologów w Toronto. I chociaż nie zaliczano wówczas TRU do chorób reumatycznych *sensu stricto*, dziś choroba ta jest jednym z ważniejszych problemów w reumatologii.

Diagnostyka TRU

Niegdyś chorobę tę uważano za chorobę skóry. Od czasu odkryć Kaposiego i Oslera wiadano już, że symptomatologia TRU może być niezwykle bogata i starano się opracować jak najbardziej czułe i swoiste kryteria diagnostyczne. Powszechne uznanie na świecie zyskały kryteria opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ARA) w 1971 r., które były następnie modyfikowane w 1982 i 1997 r.

W 1975 r. pracownicy Kliniki Narządu Ruchu (później Kliniki Chorób Tkanki Łącznej) oraz Polikliniki brali udział w opracowaniu oryginalnych polskich kryteriów diagnostycznych (kryteria diagnostyczne toczenia układowego opracowane przez Polską Akademię Nauk). Kryteria te opublikowano. Oprócz tej pracy pracownicy Instytutu opublikowali szereg prac dotyczących diagnostyki różnicowej TRU z innymi chorobami reumatycznymi, z chorobami limfoproliferacyjnymi, a także z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby. Łącznie w badanym okresie opublikowano w IR 63 prace dotyczące tego zagadnienia, w tym jedną pracę doktorską [9].

Leczenie TRU

Z historycznego punktu widzenia pierwsze leczenie TRU ograniczało się do chirurgicznego zaopatrywania zmian skórnych w przebiegu tej choroby (Willan [2], przełom XVIII i XIX w.). Dalszy rozwój miejscowych metod leczenia w XIX i w I połowie XX w. obejmował cały arsenał środków chemicznych i fizycznych, stosowanych metodą prób i błędów, w większości nieskutecznych. Przełomem w leczeniu wykwitów skórnych pojawiających się w przebiegu TRU były maści zawierające steroidy przeciwzapalne, wprowadzone do lecznictwa w latach 50. XX w. Nieco wcześniej odkryto, że zarówno miejscowe, jak i ogólne objawy TRU można złagodzić przez podawanie leków przeciwzłazimniczych (atabryna, mepakryna, kwinastryna, chlorochina i hydroksychlorochina), chociaż mechanizm działania tych leków w TRU do dzisiaj nie został w pełni wyjaśniony. W drugiej połowie XX w. wprowadzono do lecznictwa steroidy przeciwzapalne do podawania ogólnego, a także cytostatyki w dawkach immunosupresyjnych. To właśnie te leki zasadniczo poprawiły rokowanie u chorych na TRU i mimo ogromnego postępu nauk teoretycznych od czasu ich wprowadzenia, do dzisiaj pozostają wciąż podstawowymi lekami w tej chorobie.

W Instytucie Reumatologii w Warszawie prace zaliczone do tej kategorii prowadzone były we wszystkich klinikach dla dorosłych chorych i dzieci. Tematem tych prac w większości były takie zagadnienia, jak ustalanie optymalnych dawek leków, porównywanie skuteczności różnych schematów leczenia oraz dostosowywanie leczenia do poszczególnych grup wiekowych. Łącznie w badanym okresie opublikowano w IR 54 prace poświęcone leczeniu TRU.

Eksperymentalne metody lecznicze

Chociaż ilościowy udział tego typu prac w dorobku Instytutu jest niewielki, są one bardzo wartościowe, ponieważ przeważnie wszelkie innowacje w lecznictwie, prowadzące do poprawy rokowania w różnych chorobach (nie tylko w TRU), zazwyczaj mają początek w pra-

cach należących do tej właśnie kategorii. Wszystkie leki, które dzisiaj są uznawane za standard terapeutyczny, kiedyś były badane wyłącznie doświadczalnie, właśnie jako eksperymentalne metody leczenia. Warto wymienić te metody: tymektomia, stosowanie wyciągów z grasicy, splenektomia, drenaż przewodu piersiowego, ablacja układu chłonnego przez napromienianie, plazmafereza, modyfikacje diety (dieta ubogokaloryczna lub bogatsza w kwasy tłuszczowe omega-3), tromboksan A₂, retinoidy i dapson, leki przeciwzakrzepowe (heparyna i ankrod), hormony płciowe, cyklosporyna A i takrolimus, a także immunoterapia. Spośród różnych metod immunoterapeutycznych stosunkowo najbardziej skuteczne i najlepiej poznane jest leczenie dożylnymi preparatami immunoglobulin (IVIG) uzyskanych od zdrowych dawców.

W Instytucie Reumatologii w Warszawie zajmowano się głównie trzema eksperymentalnymi metodami leczenia TRU:

- wyciągami z grasicy (prace z tego zakresu publikowali pracownicy Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego); podobnie jak w piśmiennictwie światowym, i polskie wyniki wykazały zmienną skuteczność tej metody;
- winkrystyną (pracę o eksperymentalnym zastosowaniu winkrystyny u dzieci chorych na TRU opublikowali pracownicy Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego); wyniki tych prac wskazywały, że winkrystyna może okazać się skuteczna, ale tylko u niektórych chorych. Predykatorem podatności na leczenie winkrystyną miała być współistniejąca z TRU małopłytkowość;
- IVIG (prace z tego zakresu publikowali pracownicy Kliniki Chorób Tkanki Łącznej); chociaż skuteczność tej metody leczenia nie była stuprocentowa, wyniki okazały się obiecujące.

Łącznie w badanym okresie w IR opublikowano 13 prac poświęconych eksperymentalnym metodom leczenia TRU.

Powikłania narządowe i układowe

TRU to choroba zajmująca wiele, czasami większość narządów wewnętrznych. Zostało to już zaobserwowane przez Kaposiego [18] w 1872 r., a później znalazło potwierdzenie w pracach Oslera [22] i Jadassohna [15]. Zarówno Dubois [11], jak i Lahita [20] w swoich podręcznikach dotyczących TRU przyznają, że po zbadaniu materiału biopsyjnego i autopsyjnego pochodzącego od odpowiednio dużej liczby chorych można znaleźć zmiany patomorfologiczne w tej chorobie we wszystkich niemal tkankach i narządach.

W Instytucie Reumatologii w Warszawie w latach 1963–2002 pracownicy klinik i zakładów teoretycznych

opublikowali 119 prac dotyczących narządowych i układowych powikłań TRU. Część tych prac dotyczyła obserwacji klinicznych, inne – patomorfologii powikłań narządowych. W części prac zaliczonych do niniejszej kategorii zajmowano się zależnościami pomiędzy występowaniem określonych narządowych powikłań TRU a występowaniem określonych typów autooprzeciwciał (również to zagadnienie było tematem rozprawy doktorskiej [16]). W 5 pracach zaliczonych do niniejszej kategorii podejmowano zagadnienie powikłań leczenia TRU, a w kolejnych 5 – zagadnienie prewencji i leczenia osteoporozy związanej zarówno z samym procesem chorobowym w przebiegu TRU (osteolityczne działanie cytokin prozapalnych), jak i z jego leczeniem (przewlekła kortykoterapia).

Odległe obserwacje chorych na TRU

Podręczniki o toczniu autorstwa Dubois i Lahity zwracają uwagę na fakt, że chociaż TRU wciąż pozostaje chorobą nieuleczalną (nie ma leku, który powodowałby trwałe remisje u 100% chorych), to lekarze stopniowo uczą się trzymać proces chorobowy pod kontrolą. Dlatego też wyniki odległych obserwacji chorych na TRU są na przestrzeni ostatniego półwiecza coraz bardziej optymistyczne. Jak podaje Dubois, w latach 1950–1955 5-letnia przeżywalność chorych na TRU wynosiła ok. 5%, a 10-letnia – 0%. W latach 1963–1973 przeżywalność 5-letnia wynosiła już ponad 90% (!), a 10-letnia – ok. 40%.

W Instytucie Reumatologii, w Klinice Chorób Tkanki Łącznej prowadzono liczne badania nad odległymi wynikami leczenia TRU. Zagadnieniu temu poświęcone były publikacje wynikające z 2 ogólnoeuropejskich programów badawczych: *Euro-Lupus Project – 10-year follow-up of 1000 European SLE patients* oraz *Study of SLE with disease duration of more than 10 years*, w których Klinika brała udział. Wyniki międzynarodowego programu badawczego *Euro-Lupus Project* (wg których 10-letnia przeżywalność chorych wyniosła 92%) wyraźnie pokazują, jak bardzo poprawiło się rokowanie u chorych na tę chorobę w ciągu zaledwie półwiecza. W badanym okresie w IR opublikowano łącznie 18 prac poświęconym odległym obserwacjom chorych na TRU, w tym 1 rozprawę doktorską [10].

Podgrupy kliniczne TRU

W latach 80. XX w. zaczęto wysuwać sugestie, jakoby chorych na TRU dało się podzielić na podgrupy kliniczne, w zależności od objawów klinicznych dominujących przy zaostrzeniu choroby.

W Instytucie Reumatologii w Warszawie prace nad podgrupami klinicznymi TRU prowadzone były głównie w Klinice Chorób Tkanki Łącznej. Zagadnienie to było tematem jednej pracy doktorskiej [16]. W latach 90. Instytut Reumatologii uczestniczył w ogólnoeuropejskim pro-

gramie badawczym *Euro-Lupus Project*, którego jednym z celów była także próba odpowiedzi na pytanie *czy chorych na TRU rzeczywiście da się podzielić na jakiejkolwiek podgrupy kliniczne?* Należy podkreślić, że we wszystkich pracach opublikowanych w wyniku tego programu udało się wykryć pewne zależności, jeśli badania prowadzono na dużych grupach chorych. Jednocześnie jednak prace te dowiodły, że jeśli ma się do czynienia z konkretnym chorym na TRU, należy zawsze mieć na uwadze, iż przebieg choroby może być trudny do przewidzenia czy też zaklasyfikowania do jakiejkolwiek podgrupy klinicznej. Łącznie w badanym okresie opublikowano w IR 49 prac poświęconych podgrupom klinicznym TRU, w tym ww. rozprawę doktorską [16].

Zaburzenia immunologiczne

Pierwszym odkryciem przemawiającym za istnieniem zaburzeń immunologicznych u chorych na TRU było odkrycie Haucka z 1910 r. wykazujące, że u niektórych chorych można stwierdzić fałszywie dodatnie odczyny Wassermanna [14]. Przetomowe było natomiast odkrycie komórki LE przez Hargravesa i wsp. w 1946 r. [13]. W późniejszych latach dowiedziono, że za powstawanie komórek LE odpowiedzialne są przeciwciała przeciwko antygenom jądra komórkowego, obecne w surowicy chorych. Jakkolwiek w TRU zachodzi poliklonalna aktywacja limfocytów B i w surowicy chorych obserwuje się obecność przeciwciał przeciwko kilkudziesięciu antygenom (i ich lista stale się wydłuża) – R. Lahita twierdzi, że to właśnie obecność przeciwciał przeciw antygenom jąder komórkowych jest najbardziej swoista dla TRU, jest to – wg niego – wręcz wyróżnik tej choroby. Najważniejsze z antygenów jądrowych to natywne DNA, RNA, rybonukleoproteiny, histony oraz inne antygeny, takie jak Sm, Ro i La.

W Instytucie Reumatologii w Warszawie w latach 1963–2002 opublikowano bardzo szerokie spektrum prac na temat zaburzeń immunologicznych towarzyszących TRU – od prac prezentujących częstość występowania poszczególnych typów autooprzeciwciał, poprzez prace, w których usiłowano jednoznacznie przypisać określony objaw kliniczny do obecności danego typu autooprzeciwciał, aż do prac, w których podawano szczegóły techniczne oznaczania poszczególnych autooprzeciwciał i ocenę wartości metod ich oznaczania. Prace z dziedziny immunoserologii TRU były prowadzone przez Zakład Mikrobiologii i Serologii oraz Zakład Biochemii IR w ścisłej współpracy z Kliniką Chorób Tkanki Łącznej, Kliniką Reumatologii Wieku Rozwojowego, Kliniką Hematologii oraz z Polikliniką IR. Łącznie w badanym okresie w IR opublikowano 69 prac zajmujących się zagadnieniami zaburzeń immunologicznych w przebiegu TRU. Wśród nich były 4 rozprawy doktorskie i 2 habilitacyjne [4, 5, 16, 30, 31].

Zespół antyfosfolipidowy

Na przełomie lat 70. i 80. XX w. Hughes wysunął hipotezę, że u chorych na TRU mogą występować przeciwciała przeciwfosfolipidowe, co koreluje z obecnością takich objawów, jak incydenty zakrzepowe (żylne lub tętnicze) oraz powtarzające się straty ciąży u kobiet (spowodowane zakrzepicą naczyń łożyska). Taki zespół objawów kliniczno-immunologicznych nazwano zespołem antyfosfolipidowym (APS). Nieco później odkryto, że przeciwciała antyfosfolipidowe mogą występować również u osób, które nie spełniają kryteriów diagnostycznych niezbędnych do rozpoznania TRU. U takich osób zaproponowano rozpoznanie *pierwotny zespół antyfosfolipidowy* (PAPS). Jeszcze później okazało się, że u niektórych osób z rozpoznaniem PAPS może z czasem rozwijać się pełnoobjawowy TRU. Najważniejsi autorzy w piśmiennictwie światowym, zajmujący się tym zagadnieniem, to m.in. Hughes, Asherson, Harris, Allarcon-Segovia, Piette i Cervera [1].

Warto w tym miejscu podkreślić, że w Instytucie Reumatologii zajmowano się zagadnieniem zespołu antyfosfolipidowego od samego początku jego historii (czyli od wprowadzenia terminu *zespół antyfosfolipidowy*). Instytut był też pierwszą placówką w Polsce, która wprowadziła oznaczenia przeciwciał antyfosfolipidowych do rutynowej diagnostyki tego zespołu, zarówno pierwotnego, jak i wtórnego w przebiegu TRU. Pracownicy Instytutu opublikowali na ten temat 71 prac, w tym 2 rozprawy doktorskie [16, 31] i 1 habilitacyjną [17].

Ciąża u kobiet chorych na TRU

Wielu autorów, np. Dubois w swoim podręczniku o TRU (wydanie z 1976 r.) twierdziło, że u większości chorych TRU jest na tyle poważnym czynnikiem ryzyka straty ciąży, że kobiety chore na tocznię powinny stosować skuteczną antykoncepcję (niekoniecznie hormonalną, bo – jak wiadomo – hormonalne środki antykoncepcyjne mogą przyczyniać się do zaostrzenia TRU). Inni autorzy, np. R. Lahita w swoim podręczniku (wydanie z 1992 r.), twierdzą, że jeśli kobieta podczas ciąży jest w remisji choroby i nie ma zespołu antyfosfolipidowego, to ma duże szanse na urodzenie zdrowego dziecka.

W latach 1963–2002 w Instytucie Reumatologii w Warszawie opublikowano łącznie 21 prac dotyczących tego zagadnienia. Prace te pochodziły z Kliniki Chorób Tkanki Łącznej oraz Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego. Większość z opublikowanych prac potwierdziła drugą z powyższych tez – optymistyczną.

Patomorfologia TRU

Pierwsze badania patomorfologiczne dotyczące TRU podjęto wkrótce po stworzeniu podstaw patomorfologii

przez Virchowa. Ponieważ aż do czasu odkryć Kaposiego dotyczących układowych powikłań TRU (1872 r.) uważano tocznię za chorobę skóry, prawdopodobnie pierwszym narządem, który badano histopatologicznie, była skóra. Z tamtych czasów pochodzą doniesienia o hiperkeratozie i sścieńczeniu warstwy podstawnej naskórka w obrębie zmienionej makroskopowo skóry. Po odkryciu układowych powikłań tocznia zaczęto poszukiwać histopatologicznych wyróżników tej choroby. Zapalenie stawów i nefropatię zaobserwował już sam Kaposi. W 1907 r. opisano zmiany w węzłach chłonnych, a w 1923 r. Libman i Sachs opisali zmiany zapalne we wsierdzu i okołonaczyniowe zwłóknienia w śledzionie, przypominające wyglądem łuski cebuli. W 1935 r. Baehr, Klemperer i Schifrin opisali pogrubienie naczyń włosowatych w kłębuszkach nerkowych, co nadało tym naczyniom wygląd *pętli drutu*. W 1942 r. Klemperer, Pollack i Baehr odkryli zjawisko martwicy włóknikowatej i wprowadzili stosowany do dziś termin *kolagenoza*, usiłując powiązać etiologię TRU z patologią kolagenu [19]. Z biegiem czasu okazało się, że etiologia TRU jest niejednorodna i może obejmować predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe, a przede wszystkim proces autoimmunizacji. Jak piszą Dubois i Lahita, w miarę rozwoju badań okazało się, że zmiany patomorfologiczne w przebiegu TRU mogą występować prawie we wszystkich tkankach i narządach, wymagają jednak różnicowania ze zmianami w przebiegu innych zapalnych chorób tkanki łącznej. Za najbardziej charakterystyczne dla TRU uznano ostatecznie ciątka hematoksylinowe, komórki LE, ciątka cytoidalne w siatkówce oraz zmiany okołonaczyniowe w śledzionie, a także złogi immunoglobulin na granicy skórno-naskórkowej, opisane przez Cormane'a w 1964 r.

W Instytucie Reumatologii w Warszawie patomorfologią TRU zajmowali się pracownicy Zakładu Anatomii Patologicznej. Z całości prac obejmujących patomorfologię TRU, opublikowanych przez pracowników Instytutu wynika, że pewien zespół cech patomorfologicznych jest na tyle charakterystyczny dla tej choroby, że patomorfolog dysponujący kriostatem i odpowiednim zestawem surowic jest w stanie z dużym prawdopodobieństwem rozpoznać TRU. W badanym okresie w IR opublikowano łącznie 43 prace podejmujące zagadnienie patomorfologii TRU, w tym 2 rozprawy habilitacyjne [6, 26].

Prace psychosocjologiczne

Prowadzone w Instytucie badania psychosocjologiczne dotyczyły przystosowania społecznego dzieci chorych na TRU. W toczniu, podobnie zresztą jak we wszystkich przewlekłych chorobach o niepewnym rokowaniu, zagadnienie wpływu choroby na psychikę chorego nabiera szczególnie ważnego znaczenia. W przypadku TRU mogą dodatkowo nakładać się psychiatryczne

objawy samej choroby, wynikające z zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (w niniejszym opracowaniu wszystkie prace podejmujące zagadnienie neuropsychiatrycznych objawów TRU zostały zaliczone do kategorii tematycznej *powikłania narządowe*).

W Instytucie Reumatologii w Warszawie zagadnieniem wpływu TRU na psychikę chorych i ich przystosowaniem społecznym zajmowali się pracownicy Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego, którzy opublikowali 3 prace na ten temat. Prace te wskazują na fakt, że dobre przystosowanie społeczne dzieci chorych na TRU koreluje z niską aktywnością choroby i z dobrą skutecznością leczenia (czyli im lepszy jest stan zdrowia chorych dzieci, tym lepsze jest ich samopoczucie i przystosowanie społeczne). W tym miejscu należy wspomnieć, że tematyka zaburzeń funkcji poznawczych i emocjonalnych u dorosłych chorych na TRU była podejmowana przez pracowników Kliniki Chorób Tkanki Łącznej [17].

Czynniki prognostyczne TRU

Już Kaposi w 1872 r. zauważył, że 2 najważniejsze czynniki prognostyczne w TRU to zajęcie nerek i ośrodkowego układu nerwowego. Potwierdzają to nowoczesne opracowania z XX w. Zarówno Dubois, jak i Lahita w podręcznikach poświęconych TRU piszą, że powikłania ze strony nerek i ośrodkowego układu nerwowego stanowią najczęstsze przyczyny zgonów chorych na tę chorobę (trzęcią co do częstości przyczyną są wtórne infekcje).

W Instytucie Reumatologii w Warszawie prace dotyczące czynników prognostycznych TRU koncentrowały się głównie na dwóch zagadnieniach:

1. Genetyczne czynniki ryzyka zachorowania na TRU (określone haplotypy HLA). Zagadnieniem tym zajmowali się pracownicy Kliniki Chorób Tkanki Łącznej i Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego. Było ono tematem prac publikowanych w ramach europejskiego programu badawczego *Immunogenetics of SLE*. Z całokształtu tych prac wynika, że u chorych na TRU pewne allele genów kodujących antygeny HLA występują ze znamienne wyższą częstością niż w populacji ogólnej [12, 28];
2. Czynniki prognostyczne przebiegu TRU w postaci określonych objawów klinicznych, immunologicznych i laboratoryjnych obecnych na początku choroby. Zagadnieniem tym zajmowali się pracownicy Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego i Kliniki Chorób Tkanki Łącznej. Najpoważniejsze wskaźniki prognostyczne to obecność przeciwciał przeciw nDNA, hipokomplementemia oraz wczesne występowanie i znaczne nasilenie nefropatii, wyrażające się podwyższonym stężeniem mocznika i kreatyniny we krwi. Wskaźnikiem prognostycznym jest również typ histopatologiczny zmian w nerkach – najgorzej rokują rozlane zapalne zmiany

rozplamowe w kłębuszkach nerkowych. Wyniki niektórych prac nad ustaleniem korelacji pomiędzy początkowymi objawami TRU a dalszym przebiegiem tej choroby wskazywały jednak, że w TRU początkowe objawy choroby nie determinują dalszego jej przebiegu [25].

Inne tematy

Do tej grupy zaliczono 11 bardzo różnorodnych prac, podejmujących zagadnienia niedające się zaklasyfikować do żadnej z poprzednich kategorii.

Kolejnym osiągnięciem Instytutu Reumatologii w Warszawie w zakresie badań nad toczniem rumieniowatym układowym jest fakt, że pracownicy Instytutu brali udział w wielu wieloośrodkowych badaniach o zasięgu krajowym i ogólnoeuropejskim:

- w 1975 r. pracownicy Kliniki Narządu Ruchu (później Kliniki Chorób Tkanki Łącznej) oraz Polikliniki brali udział w opracowaniu kryteriów diagnostycznych TRU;
- w 1992 r. Klinika Chorób Tkanki Łącznej przystąpiła do 10-letniego ogólnoeuropejskiego programu badawczego *Euro-Lupus Project*, którego celem była obserwacja kliniczna tysiąca chorych na TRU z różnych krajów Europy;
- w 1993 r. ta sama Klinika przystąpiła do programu badań nad immunogenetycznym podłożem TRU, prowadzonego w ramach programu *Euro-Lupus Project – European Concerted Action on Immunogenetics of SLE*;
- w tym samym roku, pod auspicjami EULAR, Klinika ta rozpoczęła program *Study of SLE with disease duration of more than 10 years*;
- w latach 1996–1997 Zakład Mikrobiologii i Serologii brał udział w badaniach immunologicznych w ramach projektu *European Consensus Workshop for Standardization of the Analysis of Autoantibodies to Intracellular Antigens*;
- w 1999 r. Klinika Reumatologii Wieku Rozwojowego rozpoczęła uczestnictwo w programie Unii Europejskiej PRINTO (*Pediatric Rheumatology International Trial Organization*), którego jednym z celów jest ocena kryteriów aktywności TRU u dzieci.

Fakt zaproszenia Instytutu do tego typu badań ma co najmniej podwójne znaczenie. Po pierwsze, jest dowodem uznania dla Instytutu, dla doświadczenia i poziomu wiedzy jego pracowników, po drugie, jest sam w sobie faktem historycznym. Biorąc udział w ww. programach, pracownicy Instytutu Reumatologii w Warszawie przyczyniali się do rozwoju współczesnej wiedzy o TRU.

Podsumowanie

Należy stwierdzić, że rozwój badań nad TRU był stały i dynamiczny, od chwili podjęcia pierwszych badań w la-

tach 60. do chwili obecnej. Dorobek Instytutu w tym zakresie jest doprawdy imponujący. Zarówno w zakresie badań klinicznych, jak i laboratoryjnych Instytut zawsze na bieżąco *dotrzymywał kroku* postępowi światowej wiedzy w tej dyscyplinie, nierzadko współtworząc najnowszą historię wiedzy o tej chorobie – o jej kryteriach diagnostycznych, podstawach patogenetycznych, przebiegu klinicznym, powikłaniach narządowych, optymalizacji leczenia.

Piśmiennictwo

- Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C. et al.: The Antiphospholipid syndrome, CRC Press, 1996.
- Bateman T.: A practical synopsis of cutaneous disease, according to the arrangement of Dr Willan, exhibiting a concise view of the diagnostic symptoms and the method of treatment. 2nd ed. Longman, Hurst, Rees, Orme and Brown. London 1813.
- Brühl W.: Zarys reumatologii. Wyd. VI unowocześnione. PZWL, Warszawa 1987.
- Brzezińska B.: Kliniczne i immunologiczne aspekty związku między reumatoidalnym zapaleniem stawów a liszajem rumieniowatym uogólnionym. Rozprawa habilitacyjna, 1976.
- Chwalińska-Sadowska H.: Lizosomy w limfocytach krwi obwodowej w niektórych chorobach tkanki łącznej. Rozprawa doktorska. Instytut Reumatologii. Warszawa 1968.
- Chwalińska-Sadowska H.: Ocena wykładników morfologicznych i czynnościowych stanu wątroby w układowych chorobach tkanki łącznej. Rozprawa habilitacyjna. Instytut Reumatologii. Warszawa 1978.
- Chwalińska-Sadowska H.: Reumatologia kliniczna. DOCEO, Warszawa 1995.
- Ciszewski F.: Historia reumatologii w Polsce. Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna. Warszawa 1981.
- Danielewicz H.: Wykrywanie czynnika LE w surowicach chorych na liszaj rumieniowaty rozsziany w odczynie hemaglutynacji biernej z krwinkami optaszczonymi kwasem dezoksurybonukleinowym i krwinkami optaszczonymi nukleoproteidami grasicy cielőcej. Rozprawa doktorska. Instytut Reumatologii. Warszawa 1966.
- Dratwianka B.: Odległe obserwacje chorych na tocznię rumieniowatą układową. Rozprawa doktorska. Instytut Reumatologii. Warszawa 1987.
- Dubois E.: Lupus erythematosus. University of Southern California Press, 1976.
- Galeazzi M., Sebastiani G.D., Morozzi G. et al.: HLA class II DNA typing in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine*, 2002, 81, 169,
- Hargraves M.M., Richmond H., Morton R.: Presentation of 2 bone marrow elements: „tart” cell and „LE” cell. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1948, 23, 25.
- Hauck L.: The positive reaction of the Wasserman-Neisser-Bruck test in acute lupus erythematosus. *Munchen Med. Wschr.*, 1910, 57, 17.
- Jadassohn J.: Lupus erythematosus. In: *Handbuck der Hantbrank Leiten*. Mracek F, Holder A, (eds). Wiedeń 1904, 298.
- Jędryka-Góral A.: Podgrupy kliniczne tocznia układowego i charakterystyka towarzyszących im zaburzeń immunologicznych. Rozprawa doktorska. Instytut Reumatologii. Warszawa 1989.
- Jędryka-Góral A.: Znaczenie wykrywania przeciwciał antykardiolipinowych w ocenie zmian narządowych u chorych na tocznię rumieniowatą układową. Rozprawa habilitacyjna. Instytut Reumatologii. Warszawa 1997.
- Kaposi M.: Nene Beitrage zur Kenntniss des Lupus Erythematosus. *Arch. Dermatol. Syph.*, 1872, 4, 36.
- Klemperer P., Pollack A.D., Baehr G.: Diffuse collagen disease: acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA*, 1942, 119, 331.
- Lahita R.G.: Systemic lupus erythematosus. Churchill and Livingstone Inc., 1992.
- Małyk E.: Patomorfologia chorób tkanki łącznej. Wyd. I. PZWL, Warszawa 1981.
- Osler W.: On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am. J. Med. Sci.*, 1895, 110, 629.
- Oxford Textbook of Rheumatology. *Maddison P.J., Isenberg D.A., Woo P.* et al. (eds). Oxford University Press, 1998.
- Romicka A.M.: Zmiany w płucach w przebiegu zapalnych układowych chorób tkanki łącznej w wieku rozwojowym. Rozprawa habilitacyjna. Instytut Reumatologii. Warszawa 1990.
- Romicka A.M.: Wybrane zagadnienia z tocznia rumieniowatego uogólnionego w wieku rozwojowym na podstawie własnych obserwacji. *Ped. Pol.*, 1994, 12, 1045.
- Wagner T.: Studium morfologiczne i immunomorfologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów i tocznia rumieniowatego układowego. Rozprawa habilitacyjna. 1984.
- Wątroba M.: Rozwój badań nad toczniem rumieniowatym układowym w Instytucie Reumatologicznym w latach 1963–2002 i ich znaczenie w praktyce klinicznej. Rozprawa doktorska. Instytut Reumatologii. Warszawa 2004.
- Wierzbowska M., Romicka A.M., Płoski R.: Znaczenie czynników genetycznych w obrazie klinicznym TRU u dzieci. *Reumatologia*, 2000, 38.
- Wilkożewski E.: Choroby reumatyczne u dzieci. Wyd. II zmienione i uzupełnione. PZWL, Warszawa 1985.
- Wińska-Wiloch H.: Immunogenne właściwości syntetycznego polipeptydu Sm-D u myszy. Rozprawa doktorska. Instytut Reumatologii. Warszawa 1994.
- Wojciechowska B.: Przeciwciała antyfosfolipidowe w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego: częstość występowania i znaczenie kliniczne. Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna. Warszawa 2001.
- Zimmermann-Górska I.: Choroby reumatyczne. PZWL, Warszawa 1993.